



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 心不全患者に対する適応補助換気療法の早期交感神経機能改善効果に関するC-11 Hydroxyephedrineポジトロン断層撮影とI-123 MIBGシングルフォトン断層撮影を用いた包括的評価 [論文内容及び審査の要旨]      |
| Author(s)           | 徳田, 裕輔                                                                                                              |
| Description         | 配架番号 : 2395                                                                                                         |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                               |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                              |
| Dissertation Number | 甲第13016号                                                                                                            |
| Issue Date          | 2018-03-22                                                                                                          |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/70825">https://hdl.handle.net/2115/70825</a>                                   |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                     |
| File Information    | Yusuke_Tokuda_review.pdf, 審査の要旨                                                                                     |



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名      徳田 裕輔

|       |    |     |    |    |
|-------|----|-----|----|----|
|       | 主査 | 教授  | 西村 | 正治 |
| 審査担当者 | 副査 | 教授  | 丸藤 | 哲  |
|       | 副査 | 教授  | 松居 | 喜郎 |
|       | 副査 | 准教授 | 中村 | 幸志 |

### 学 位 論 文 題 名

心不全患者に対する適応補助換気療法の早期交感神経機能改善効果に関する  
C-11 Hydroxyephedrine ポジトロン断層撮影と I-123 MIBG シングルフォトン断層撮影  
を用いた包括的評価

(Early therapeutic effects of adaptive servo-ventilation on cardiac sympathetic nervous function in patients with heart failure evaluated using a combination of 11C-Hydroxyephedrine Positron Emission Tomography and 123I-MIBG Single Photon Emission Computed Tomography)

申請者は、11C-hydroxyephedrine (HED) ポジトロン断層撮影法 (positron emission tomography: PET) と MIBG 画像による心臓交感神経イメージングに着目し、心不全患者の交感神経機能における適応補助換気療法 (ASV) 治療効果の証明を目指した。心不全患者 9 例に ASV 治療を 6 ヶ月間施行し、治療前後で心エコー、HED PET/CT、MIBG 画像検査を行った。左室全体の HED 集積を retention index (RI) により定量評価し MIBG により洗い出し率を計測した。ASV 治療 6 か月後に無呼吸低呼吸指数は減少 ( $P=0.004$ ) し、左室駆出率は改善傾向を認めた ( $P=0.096$ )。また、ASV 前後で MIBG の洗い出し率は変化 ( $23.8 \pm 7.3\%$  to  $23.8 \pm 8.8\%$ ;  $P=0.122$ ) しなかったものの、HED PET の RI は有意に増加した ( $0.068 \pm 0.033/s$  to  $0.075 \pm 0.034/s$ ,  $P=0.029$ )。6 か月の ASV 治療によって、心不全患者の交感神経前シナプス機能改善が改善し、交感神経の洗い出し機能が改善しなかったことを報告した。

審査にあたり、まず副査の中村准教授から MIBG 画像・HED PET 画像の読影者間でのバイアスについて質問があり、申請者は、これまでの当院からの報告で、MIBG 検査や HED PET 検査に関して読影者間でのバイアスは大きくないことが示されていると回答した。主査の西村教授からは、本研究の primary endpoint、サンプルサイズの決定について質問があった。申請者は、当初の研究デザインとしては、対象群も設定し 2 群で HED PET の RI の改善を endpoint としていたが、対象群をうまく集めることができず、研究途中で治療前後での比較のみに修正して行った。サンプルサイズに関しては、心不全患者に対して運動療法開始前

後の交感神経機能の有意な変化を HED PET を用いて報告した研究があり、その研究をもとにサンプルサイズを 10 と算出した。HED PET の指標は従来の血清学的検査などの指標と比べてもより sensitive であり、小数例でも、また治療前後の比較のみに変更しても統計的に有意な結果が導き出せると予測した、と回答した。

さらに西村教授から、中枢性無呼吸 (CSA) と閉塞性無呼吸 (OSA) を混合して解析していることについて質問があった。申請者は、CSA と OSA では交感神経機能への関与は大きく異なっているが、ASV の交感神経への影響は CSA や OSA そのものを治療するだけではなく、睡眠呼吸障害 (SDB) により賦活された交感神経活性を抑えるものだと考察しており、SDB の種類に関係なく交感神経機能の改善効果をみるデザインとした。n が十分に得られれば、呼吸障害の種類で別々に解析できるのが理想的ではあった、と回答した。また、西村教授から、最近心不全に対する ASV 治療では大規模臨床試験で Negative な data が出ているが、このような背景でこの研究を行った意義はどこにあるか、と質問があった。これに対し、申請者は次のように回答した。近年の大規模臨床試験で、ASV 治療で心不全患者の予後が改善しないどころかむしろ悪化させる可能性があるという Negative data が出ているが、日常臨床の中で、心不全患者に対して ASV を使用した患者の中に、明らかな奏功例が存在することは多くの循環器内科医が実感している。大規模試験での Negative data が出た以上、すべての患者に対して ASV が有効なわけではないが、ASV が有効な患者の選別が重要ではないかと考えている。特に、大規模研究 (SERVE HF trial) では、心不全としては重症な患者が多く、また原疾患として虚血性心疾患の含まれる割合が大きかった。つまり、心筋障害としては不可逆的なものが多く、それに対して ASV を使用しても予後改善につながらなかったのではないかと考察する。本研究の対象は NYHA II-III の安定した軽度～中等度の心不全であり、虚血も 9 例中 1 例のみであった。本研究の対象のような患者群に対して使用すれば、ASV は交感神経機能を改善し、ひいてはその予後改善につながるのではないかと考える、と回答した。

副査の丸藤教授より、重症心不全の方が、変化の幅が大きく、むしろ心機能や交感神経の改善を評価しやすかったようにも思えるが、今回重症の心不全を除外して研究をしたのはなぜか、と質問があり、申請者は心不全のなかでも非常に重症な群を含めると、特に心筋障害が不可逆的な患者群が含まれ、そのような群では ASV の効果が十分に発揮できない可能性が高いと考えられたため除外した、と回答した。

副査の松居教授から、β ブロッカーが十分効いていれば、交感神経機能はこれ以上改善しないのではないかと質問があり、回答者は、本研究では十分に β ブロッカーが投与された状態での評価を行ったが、β ブロッカーが十分交感神経を抑えた上でも睡眠呼吸障害に伴い賦活化された交感神経を ASV で抑えることができた、という解釈である、と回答した。

この論文は、心臓交感神経機能評価において、MIBG 画像に加え、新しい交感神経のモダリティである HED PET を用いて ASV 治療の交感神経評価を行った点で新規性がある。Negative な Data の多い ASV 治療にとって今後の治療対象患者選択の一助になることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。